



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b>  <b>A61K 31/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/64423</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 2 novembre 2000 (02.11.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR00/01084  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 25 avril 2000 (25.04.00)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 99/05338                      27 avril 1999 (27.04.99)                      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> EMONDS-ALT, Xavier [FR/FR]; La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR). SOUBRIE, Philippe [FR/FR]; Le Rey, F-34270 Valflaunes (FR). STEINBERG, Régis [FR/FR]; 699, rue du Plomidi, F-34730 Prades le Lez (FR).  <b>(74) Mandataire:</b> THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF SAREDUTANT AND THE PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF TO PRODUCE MEDICAMENTS USED TO TREAT OR PREVENT MOOD DISORDERS, ADJUSTMENT DISORDERS OR MIXED ANXIETY-DEPRESSION DISORDERS  <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DU SAREDUTANT ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES DANS LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DE L'ENSEMBLE DES TROUBLES DE L'HUMEUR, DES TROUBLES DE L'ADAPTATION OU DES TROUBLES MIXTES ANXIETE-DEPRESSION  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to the use of saredutant and the pharmaceutically acceptable salts thereof to produce medicaments that are used to treat or prevent mood disorders, adjustment disorders or mixed anxiety-depression disorders.  <b>(57) Abrégé</b>  La présente invention concerne l'utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, des troubles de l'adaptation ou des troubles mixtes anxiété-dépression.		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

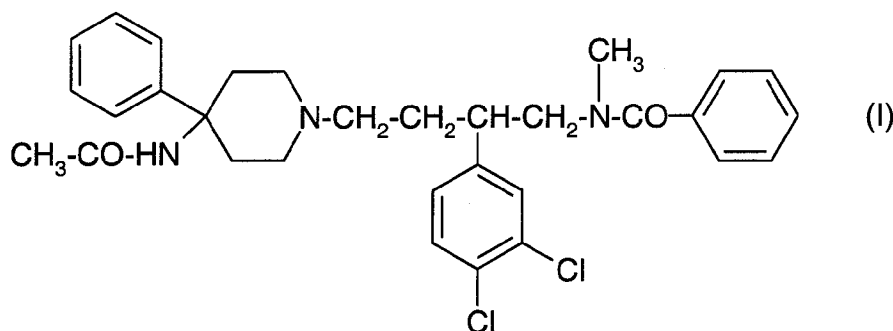
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DU SAREDUTANT ET DE SES SELS  
PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES POUR LA PREPARATION  
DE MEDICAMENTS UTILES DANS LE TRAITEMENT OU LA  
PREVENTION DE L'ENSEMBLE DES TROUBLES DE L'HUMEUR, DES  
TROUBLES DE L'ADAPTATION OU DES TROUBLES MIXTES  
ANXIETE-DEPRESSION.

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation du  
sarédutant.

Sarédutant est la Dénomination Commune Internationale (D.C.I.) du  
(S)-(-)-N-méthyl-N-[4-(4-acétylamino-4-phénylpipéridin-1-yl)-2-(3,4-  
dichlorophényl)butyl]benzamide de formule :



Ce composé et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont  
décrits dans le brevet EP 0 474 561 B1 et dans le brevet US 5 236 921.

Ces composés sont décrits comme des antagonistes des récepteurs  
de la neurokinine A et peuvent être utiles dans toute pathologie  
neurokinine A dépendante et plus particulièrement dans les inflammations  
neurogéniques des voies respiratoires. Ces composés ont également été  
décrits comme des antagonistes non peptidiques, puissants et sélectifs  
des récepteurs NK<sub>2</sub> de la neurokinine A (Life Sciences, 1992, 50 (15),  
PL101-PL106).

On a maintenant trouvé que le sarédutant et ses sels  
pharmaceutiquement acceptables sont utiles dans le traitement ou la  
prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, des troubles de  
l'adaptation ainsi que des troubles mixtes anxiété-dépression, que ces  
troubles soient induits ou non par des événements de vie ou événements  
stressants. Par trouble de l'humeur on entend les troubles dépressifs  
majeurs, les troubles dysthymiques ou les troubles bipolaires.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet l'utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, des troubles de l'adaptation ou des troubles mixtes anxiété-dépression.

En particulier, la présente invention a pour objet l'utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, plus particulièrement des troubles dépressifs majeurs, des troubles dysthymiques ou des troubles bipolaires.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des troubles de l'adaptation.

En particulier enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des troubles mixtes anxiété-dépression.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet une méthode de traitement ou de prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, des troubles de l'adaptation ou des troubles mixtes anxiété-dépression par administration d'une dose appropriée du sarédutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le sarédutant et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 474 561 B1 ou celui décrit dans le brevet EP 0 698 601 B1.

Les sels du composé de formule (I) sont les sels avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables classiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'acétate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphthalène-2-sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Pour leur utilisation en tant que médicaments, le composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif seul ou en association avec un autre principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topiques, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, transdermique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale et les formes d'administration rectale.

Le dosage journalier du composé de formule (I) est de 0,05 à 5 mg/kg, avantageusement de 1 à 2,5 mg/kg, préférentiellement de 2 à 2,5 mg/kg, à administrer en une ou plusieurs fois. Le composé de formule (I) et ses sels sont généralement formulés en unité de dosage contenant de 2,5 à 500 mg, avantageusement de 50 à 250 mg, préférentiellement de 100 à 250 mg, de principe actif par unité de dosage, à administrer une fois, deux fois ou plusieurs fois en même temps, selon la nécessité. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

5 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par simple mélange du principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

10 Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25 Pour une administration parentérale ou intranasale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

30 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

35 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Selon la présente invention, les formes orales d'administration sont préférées.

L'effet du sarédutant sur les troubles dépressifs majeurs est étudié sur des patients âgés de 18 à 65 ans. Les patients reçoivent du sarédutant par voie orale (300 mg/jour) pendant une période de six semaines environ.

L'amélioration des syndromes dépressifs est mesurée par une diminution significative des scores sur l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton (HAM-D) ainsi que par le recueil des impressions du clinicien et des impressions globales du patient. L'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) est définie par Hamilton M. dans J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1960, 23, 56-62.

Dans les Exemples suivants, le sarédutant est utilisé sous forme de monosuccinate.

EXEMPLE 1 : Gélule à 25 mg de sarédutant.

Sarédutant (exprimé en base)

25,0 mg

	lactose monohydrate (200 mesh)	QSP	170	mg
	croscarmellose sodium		3,4	mg
	stéarate de magnésium		1,7	mg
	eau purifié*	QS		
5	pour une gélule blanc opaque de taille 3, remplie à		170	mg
	* évaporée au séchage après la granulation humide.			
	EXEMPLE 2 : Gélule à 100 mg de sarédutant.			
	Sarédutant (exprimé en base)		100,0	mg
	lactose monohydrate (200 mesh)	QSP	170	mg
10	croscarmellose sodium		3,4	mg
	stéarate de magnésium		1,7	mg
	eau purifié*	QS		
	pour une gélule blanc opaque de taille 3, remplie à		170	mg
	* évaporée au séchage après la granulation humide.			



## REVENDEICATIONS

1. Utilisation du sarédutant et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur, des troubles de l'adaptation ou des troubles mixtes anxiété-dépression.
2. Utilisation selon la revendication 1 dans le traitement ou la prévention de l'ensemble des troubles de l'humeur.
3. Utilisation selon la revendication 2 dans le traitement ou la prévention des troubles dépressifs majeurs.
4. Utilisation selon la revendication 2 dans le traitement ou la prévention des troubles dysthymiques.
5. Utilisation selon la revendication 2 dans le traitement ou la prévention des troubles bipolaires.
6. Utilisation selon la revendication 1 dans le traitement ou la prévention des troubles de l'adaptation.
7. Utilisation selon la revendication 1 dans le traitement ou la prévention des troubles mixtes anxiété-dépression.